

Экспериментальные исследования СЕМАК М. В.², БОРИСОВА Р. П.¹, БУБНОВА Н. А.², ТОРОПЫГИН А. Е.¹

Влияние ампициллин/сульбактама на сократительную активность венозных и лимфатических сосудов

¹ Кафедра нормальной физиологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова

² Кафедра общей хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета
e-mail: markin-84@mail.ru

Реферат

Известно, что к традиционно применяемым для эндолимфатической и лимфотропной антибактериальной терапии препаратам, чье влияние на моторику лимфатических и венозных сосудов изучено, у основных возбудителей гнойных инфекций имеется крайне высокая устойчивость. В работе проводилось изучение влияния различных концентраций ампициллин/сульбактама на сократительную активность лимфатического сосуда и портальной вены крысы. Впервые установлено, что препарат дозозависимо тормозит активность обоих объектов, при этом влияние носит обратимый характер. Полученные результаты позволяют обоснованно и по показаниям применять данный антибиотик для прямой и непрямой эндолимфатической антибактериальной терапии.

Ключевые слова: ампициллин/сульбактам, эндолимфатическая антибактериальная терапия, моторика лимфатических сосудов, лимфангион.

Semak M. V.², Borisova R. P.¹, Bubnova N.A.², Toropigin A. E.¹

The influence of ampicillin/sulbactam on lymphatic's and vein's pump activity

¹ Normal Physiology Dpt of St Petersburg State Medical Academy named I. I. Mechnikov

² General Surgery Medical Faculty of St. Petersburg State University
e-mail: markin-84@mail.ru

Abstract

It is known, that the traditionally used for endolymphatic antibiotic therapy drugs, whose influence on the motility of the lymphatic and venous vessels studied, the major pathogens of purulent infections have extremely high resistance. In the work carried out to study the effect of different concentrations of ampicillin / sulbactam on contractile activity of lymphatic vessels and portal vein of rats. First established that the drug inhibits the activity of both sites, while the effect is reversible. The results obtained allow reasonable and on the testimony given an antibiotic used for the direct and indirect endolymphatic antibiotic therapy act.

Keywords: ampicillin/sulbactam, endolymphatic antibiotic therapy act, lymphatics pump activity, lymphangion.

Введение

Благополучие тканей организма определяется поддержанием констант гомеостаза в интерстициальной жидкости. Это, в свою очередь, зависит от путей оттока, т. е. от состоятельности венозных и лимфатических сосудов. Согласно современным представлениям, первичной причиной движения лимфы в организме являются сокращения функциональных единиц лимфатических сосудов — лимфангионов. Насосная функция многочисленных лимфангионов обеспечивает активный транспорт лимфы внутри лимфатической системы в центральном направлении. Показано также, что гладкая мускулатура лимфатических узлов тоже обеспечивает их ритмичное сокращение и участие в активном транспорте лимфы [3, 4].

Согласно многочисленным исследованиям физиологов, многие лекарственные препараты оказывают стимулирующее либо тормозное влияние на сократительную активность лимфангионов, а значит, могут влиять на функцию транспорта лимфы. Стимулирующим действием обладают серотонин, тиреолиберин, ИЛ1, ИЛ2, диосмин и другие препараты, тормозным — в той или иной степени все антибиотики и их растворители (физиологический раствор, растворы новокаина и лидокаина) [1, 4, 5]. Влияние лекарственных средств, в частности, антибиотиков, на моторику лимфатических сосудов широко используется в клинической практике, благодаря применению эндолимфатического и лимфотропного введения препаратов [2, 5, 6]. Так, при острых заболеваниях

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

брюшной полости требуется лимфостимулирующий эффект и антибиотики применяют совместно с препаратами, оказывающими это действие. При различных воспалительных заболеваниях, в случае введения препарата в непосредственной близости от места локализации патологического процесса, целесообразно применение антибиотиков, максимально тормозящих моторику сосудов, для создания временного фармакологического блока лимфотока, что приводит к более длительному нахождению антибактериального препарата в очаге воспаления [2, 5, 6].

Кроме того, в предыдущих исследованиях действия препаратов на гладкие мышцы вен и лимфатических сосудов крыс установлено, что реакция этих мышечных групп однонаправленна, т. е. можно ожидать, что при тормозном действии антибиотиков, помимо блока лимфотока, может возникнуть снижение тонуса венозной стенки и несостоятельность венозных клапанов. Это может спровоцировать развитие лимфовенозной недостаточности. В связи с этим перед эндолимфатическим введением любого антибактериального препарата важно исследовать его влияние на функцию гладких мышц как лимфатического, так и венозного русла, а также выявить обратимость этого влияния. Это позволит не только рационально использовать оба свойства антибиотика (антибактериальное и регуляторное), в зависимости от клинической ситуации и необходимого эффекта, но и убедиться в безопасности его применения.

Действие ряда традиционно применяемых для эндолимфатического и лимфотропного введения препаратов хорошо изучено во всех упомянутых аспектах. Так, известно, что из исследованных препаратов минимальным тормозным действием обладают пенициллин и ампициллин, максимальным — гентамицин. Также выяснено действие линкомицина, клафорана и канамицина [1, 4]. Помимо этого, следует отметить безопасность применения этих препаратов.

К сожалению, устойчивость микроорганизмов, являющихся возбудителями различных гнойных инфекций к изученным препаратам, в настоящее время довольно высока и с каждым годом продолжает расти. Так, например, устойчивость золотистого стафилококка к гентамицину в России за последние десять лет выросла с 30,6 до 53,2 % [7], а ведь именно этот антибиотик чаще всего используется для эндолимфатического введения при лечении локальных

гнойных инфекций мягких тканей и костей. В связи с этим возникла необходимость применения новых, современных препаратов, чувствительность к которым у возбудителей на данный момент гораздо выше.

Одним из этих препаратов является ампициллин/сульбактам — бактерицидный антибиотик широкого спектра действия из группы полусинтетических пенициллинов. Благодаря наличию сульбактама препарат способен действовать на продуцирующие бета-лактамазы штаммы микроорганизмов. Экспериментальные исследования влияния этого препарата на гладкомышечные клетки лимфатических и венозных сосудов ранее не проводились. Данных об его использовании при проведении эндолимфатической или лимфотропной антибактериальной терапии в доступной литературе нет.

Материалы и методы исследования

Исследуемые объекты представляли собой участок портальной вены и переднего брыжеечного лимфатического сосуда белой крысы, содержащий один лимфангион длиной 8–10 мм. Объект фиксировался в камере с оксигенированным термостатированным проточным раствором Кребса ($t = 37,1\text{--}37,2^\circ\text{C}$, pH 7,3). Регистрация сократительной активности осуществлялась с использованием механоэлектрического преобразователя 6MX1C и самописца НЗ031-8. Тестируемый препарат вводился в камеру при сохранении стабильной температуры и скорости протока. Использовался ампициллин/сульбактам, разведенный в растворе Кребса в концентрации 1×10^{-6} г/л, 1×10^{-3} г/л, 1×10^{-2} г/л, что соответствует терапевтической дозе препарата.

Результаты исследования

Всего было произведено по 24 воздействия на 8 лимфатических и 8 венозных сосудов. Установлено, что ампициллин/сульбактам в приведенных концентрациях оказывает существенное влияние на фазную сократительную активность как лимфангиона, так и портальной вены крысы. Характер реакции зависел от концентрации препарата.

При воздействии на портальную вену раствором антибиотика в концентрации 1×10^{-6} г/л, в основном уменьшалась амплитуда фазных сокращений препарата. Интенсивность функционирования системы (ИФС) — произведение частоты фазных сокращений

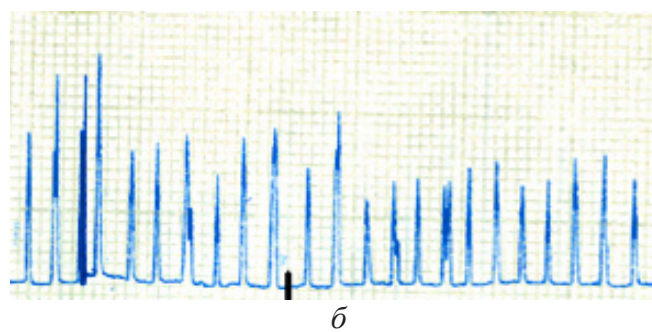
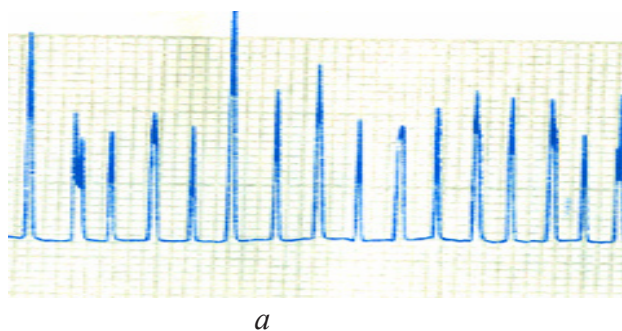
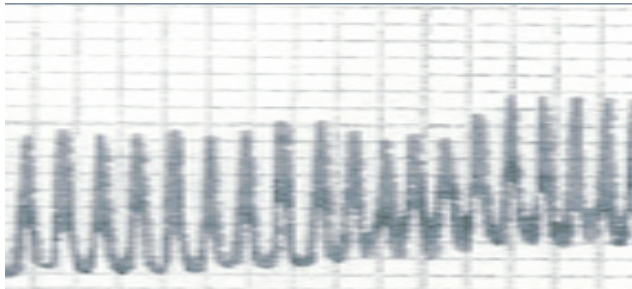
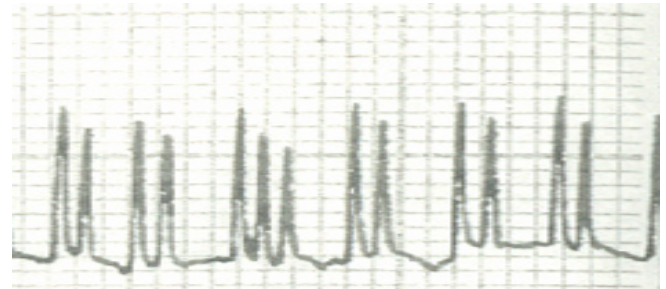


Рис. 1. Воздействие ампициллин/сульбактама в концентрации 1×10^{-3} г/л на сократительную активность вены: *а* — р-р Кребса; *б* — ампициллин/сульбактам 1×10^{-3}



а



б

Рис. 2. Воздействие ампициллин/сульбактама в концентрации 1×10^{-3} г/л на сократительную активность лимфангиона: а — р-р Кребса; б — ампициллин/сульбактам 1×10^{-3} г/л

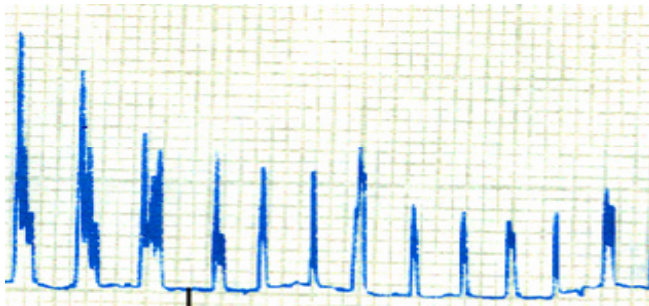


Рис. 3. Воздействие ампициллин/сульбактама в концентрации 1×10^{-2} г/л на сократительную активность вены

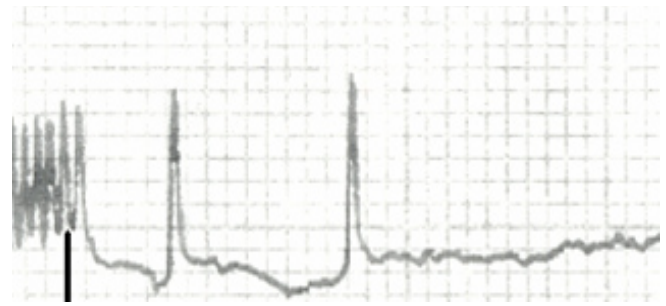


Рис. 4. Воздействие ампициллин/сульбактама в концентрации 1×10^{-2} г/л на сократительную активность лимфангиона

на их амплитуду — уменьшалась на 30 ± 4 % от начальной. При воздействии же препарата в этой концентрации на лимфангион наблюдался противоположный эффект: увеличивалась частота или амплитуда данных сокращений. В результате ИФС возрастала на $40 \pm 6,5$ %. Однако в некоторых опытах, вслед за стимулирующим эффектом, в среднем через 15 минут перфузии наступал тормозный, который быстро исчезал при отмывании сосуда раствором Кребса.

Использование в опыте ампициллин/сульбактама в концентрации 1×10^{-3} г/л оказывало тормозное воздействие на фазную сократительную активность обоих объектов (рис. 1, 2). При этом если ИФС вены существенно не отличалась от результата, полученного в опытах с малой концентрацией, то при воздействии препарата на лимфангион наблюдалось уменьшение этого показателя на 80 ± 5 % от исходного.

Воздействие на объекты раствором в концентрации 1×10^{-2} г/л также оказывало тормозное воздействие на оба объекта, но более выраженное на лимфатический сосуд. В опытах с портальной веной ИФС составила 50 ± 2 % от изначальной величины (рис. 3), в опытах с лимфангионом практически во всех случаях данная концентрация препарата вызывала полное прекращение фазной активности лимфатического сосуда (рис. 4).

Таким образом, ампициллин/сульбактам вызывал дозозависимое торможение фазной активности изолированной портальной вены, однако ни в одном случае воздействие препарата не приводило к полной блокаде фазной активности объекта. Следует под-

черкнуть, что вызванные реакции были обратимы. Восстановление параметров фазной активности до исходного уровня наблюдалось после отмывания вены в течение 6 минут раствором Кребса.

Воздействие препарата на лимфатический сосуд давало двухфазный эффект: действие малых концентраций стимулировало сократительную активность сосуда, повышение концентрации вызывало подавление активности. При этом вызванные реакции также были обратимы. Восстановление параметров фазной активности до исходного уровня возникало после отмывания лимфатического сосуда в течение 25 минут раствором Кребса.

Обсуждение результатов

Полученные в исследовании результаты показали, что ампициллин/сульбактам, как и все ранее исследованные антибиотики, оказывает в целом тормозное действие на сократительную активность гладкой мускулатуры как венозных, так и лимфатических сосудов. При этом действие препарата было обратимым во всех опытах, что свидетельствует об отсутствии токсического действия использованных концентраций на объекты исследования. Учитывая выраженное тормозное влияние препарата на моторику лимфангионов, при воздействии концентрации антибиотика, соответствующей его терапевтической дозе, данный препарат в целом можно использовать при проведении эндолимфатической и лимфотропной антибактериальной терапии. Его применение целесообразно у пациентов с местными воспали-

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

тельными заболеваниями, т. е. в тех случаях, когда необходимо создать временный фармакологический блок сократительной активности лимфатических сосудов с целью депонирования препарата в лимфатическом русле. Однако тормозное действие на сократительную активность вены требует осторожности при использовании данного препарата у больных с выраженной венозной недостаточностью.

Также, исходя из полученных результатов, можно предположить, что основным компонентом, оказывающим такое тормозное действие на гладкую мускулатуру сосудов, является сульбактам. Данный вывод сделан на основании того факта, что незащищенный ампициллин, как известно из многочисленных опытов, оказывает минимальное подавляющее действие на моторику объектов, лишь в 20 % приводит к ее блоку и рекомендуется к применению для эндолимфатического и лимфотропного введения в тех случаях, когда подавляющий эффект нежелателен.

Выводы

1. Экспериментально установлено, что ампициллин/сульбактам существенно подавляет моторику гладкомышечных клеток лимфатических сосудов и вены и, следовательно, замедляет транспорт лимфы и крови.

2. Ампициллин/сульбактам оказывает дозозависимое тормозное действие на гладкую мускулатуру сосудов, что позволяет использовать препарат для лечения местных гнойных заболеваний путем его эндолимфатического и лимфотропного введения. Это обеспечивает его депонирование в лимфатической системе и пролонгированный эффект.

3. Ампициллин/сульбактам в разной степени подавляет сократительную активность гладкой мускулатуры венозных и лимфатических сосудов, оказывая гораздо более выраженное влияние на последнюю.

4. Тормозное воздействие препарата быстро купируется при отмывании раствором Кребса, следовательно, обратимо. Это указывает на безопасность для сократительной функции сосудов его эндолимфатического или лимфотропного введения пациентам.

5. Данный препарат рекомендуется с осторожностью применять для лечения пациентов с выраженной лимфовенозной недостаточностью в случае необходимости введения препарата в пораженную конечность для купирования воспалительного процесса.

Литература

1. Андреевская, М. В. Влияние антибиотиков и их растворителей на насосную функцию лимфангионов / М. В. Андреевская, А. А. Гашев // *Лимфангион (теория и практика)*. — СПб., 1995.
2. Левин, Ю. М. От лимфологии теоретической к лимфологии общеклинической / Ю. М. Левин // *Бюлл. СО РАМН*. — 2001. — № 102 (4). — С. 17–24.
3. Орлов, Р. С. Лимфатические сосуды. Структура и механизмы сократительной активности / Р. С. Орлов, А. В. Борисов, Р. П. Борисова. — Л.: Наука, 1983. — 254 с.
4. Поташов, Л. В. Хирургическая лимфология / Л. В. Поташов [и др.]. — СПб.: ЛЭТИ, 2002.
5. Хафизьянова, Р. Х. Фармакологическая регуляция функций лимфатической системы / Р. Х. Хафизьянова, Д. А. Мухутдинов // *Новгород. мед. журн.* — 2006. — № 4. — С. 74–81.
6. Чилингилов, Р. Х. Перспективы применения лимфотропной терапии в практической медицине / Р. Х. Чилингилов, Г. С. Лескин, Л. И. Юновидова // *Альманах клин. мед.* — 2000. — Т. 3. — С. 241–249.
7. Dekhnic, A. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* nosocomial isolates in Russia: five year trends / A. Dekhnic [et al] // *Clinical microbiology and infection*. — 2009. — Vol. 15. — Issue 4. — S. 286.